

## 今月のトピックス JCOG1202 The LANCET 仲地耕平先生にご寄稿いただきました！

JCOG1202/ASCOT研究事務局を務めさせて頂いております仲地 耕平です。この度、主たる解析の結果がThe Lancetに掲載されたので、その経緯をご報告させていただきます。

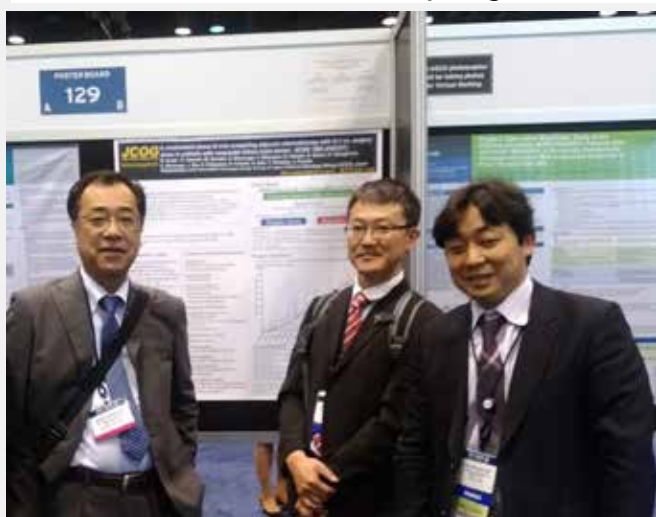
本試験は胆道癌根治手術後の患者を対象に経過観察とS-1による補助療法とを比較した第III相試験です。3年生存割合が経過観察群で67.6%に対してS-1群で77.1% (調整ハザード比 0.69, 95%信頼区間 0.51-0.94; 片側  $p=0.0080$ ) と統計学的に有意に良好であるという結果が得られました。国内外で胆道癌術後患者を対象に経過観察と補助療法の比較試験はいくつか行われてきましたが、統計学的に補助療法の有用性を示したのは本試験が世界で初めてのことでした。この結果、胆道癌根治手術後にはS-1補助療法が標準治療として確立し、エビデンスに基づいた治療の提供が可能となりました。今後、胆道癌ガイドラインにも反映されると考えられます。

### Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial

Kohji Nakachi, Masafumi Iida, Masaru Konishi, Shogo Nomura, Hiroshi Katsuyama, Tomoko Kataoka, Aiko Takaki, Hiraaki Yanagimoto, Soichiro Morinaga, Shogo Kobayashi, Kazuaki Shimada, Yu Takahashi, Toshiro Nakagohri, Kunihito Gotoh, Ken Kamata, Yasuhiro Shimizu, Makoto Ueno, Hiroshi Ishii, Takuji Okusaka, Junji Furuse, on behalf of the Hepatobiliary and Pancreatic Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG HBPOG)

- 2021/08/12 主たる解析キーオープン
- 2021/12/08 グループコアメンバーに初稿チェック
- 2022/1月 NEJMにチャレンジすることに翻意する。
- 2022/2月 データセンターレビュー提出
- 2022/04/20 NEJM submit
- 2022/05/12 4人のreviewer comments付で reject
- 2022/07/07 Lancet submit
- 2022/08/16 revise, within 10 working days
- 2022/08/26 submit
- 2022/09/23 final revision
- 2022/10/02 submit
- 2022/10/11 Lancet accept!
- 2023/1/21 Lancet publish!

### ASCO2017にて、Trial in progress発表



研究代表者  
小西 大

研究事務局  
仲地耕平 池田公史

本試験立案の2008年当時は胆道癌に対してゲムシタピンとS-1が保険適用となっていました。進行胆道癌に対する標準治療もまだ定まっていなかった状況で、何が補助療法として有望かわからない状況でした。すでに国内ではゲムシタピンと経過観察の第III相試験(BCAT)、また英国ではカペシタピンと経過観察の第III相試験(BILCAP)が登録中でした。さらに膵癌の補助療法としてゲムシタピンのエビデンスが確立しつつある状況でした。また国際的にS-1の評価が徐々に低下してきた時期でもありました。こうして思い起こしてみるとS-1にとっては逆風の中でのスタートで、rationale作りに苦労した記憶があり、プロトコルを読み直してみても若干苦しいものがあります。2011年後半の事前相談から始まり、JCOGデータセンター・運営事務局の先生方のご指導のおかげで、2013年9月にプロトコル承認、登録開始となりました。JCOG肝胆膵グループ発足後、外科の先生方の協力をいただく初めての臨床試験ということもあり、試験開始当初は患者登録に苦労しました。

まず当時は今ほど盛んではなかったメーリングリストでの進捗報告を行いました。研究代表の小西 大先生を中心に、定期的な手術例の全例調査を行い、班会議のたびにIC漏れがないか、同意取得状況などの共有を行いました。また胆道癌手術を積極的に行っている施設を中心に施設追加を行っていただきました。当時の肝胆膵グループ代表者の古瀬純司先生のご尽力に感謝いたします。このような登録促進に向けた様々な積み重ねが徐々に効果を示し、最終的には2018年6月に予定通り登録が完了しました。検出力を上げるために登録数を追加し1年登録期間を延長することもできました。また登録中にJASPAC01試験の結果が報告され、膵癌の補助療法としてゲムシタピンに対してS-1の優越性が示されたことも追い風になりました(Lancet 2016)。

さらにいくつかの胆道癌補助療法の第III相試験の結果が報告されましたが、いずれも補助療法の有用性を示すことができず、本試験の意義がより高まることとなりました。そのひとつとして、前述のBILCAP試験において、カペシタピンによる補助療法の有用性が報告されましたが、統計学的には有意な結果は示されておらず、エビデンスは不十分な状況でした(Lancet Oncol 2018)。

次のターニングポイントは2019年に行われた第2回中間解析で、想定よりも予後が良かったために解析時期の延長が勧告されたにもかかわらず、予定通りの3年追跡での解析に踏み切ったことです。BILCAP試験の結果を受けて国際的にはカペシタピンが標準治療として認知されつつある状況でしたので、本試験の結果を先送りすることは、必ずしも日本の胆道癌診療においてプラスにならない、あるいは時間経過とともに本試験結果の価値が低下することが懸念されました。また、S-1の治療完遂割合が7割程度確保できていたので、有意な結果が出るだろうと、私自身は少し自信がありました。予定通り2021年8月に主たる解析が行われ、みごとにS-1の優越性が証明されました。コロナ下でweb meetingだったため喜びを対面で共有できなかったのが残念です。

さて、ここからが論文作成の話になりますが、世界で初めて証明された試験結果ですので、当然、最高峰であるNew England Journal of Medicine (NEJM)がLancetへの投稿が候補になりましたが、採択論文などの傾向を踏まえNEJMは通らないだろうと思い、Lancetに投稿することとしました。学会発表は池田公史先生にASCO-GI 2022で発表して頂き、私は論文作成に専念できたので、2021年12月には初稿が書き上がりました。

[https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr\\_release/2023/0201/index.htm](https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2023/0201/index.htm)

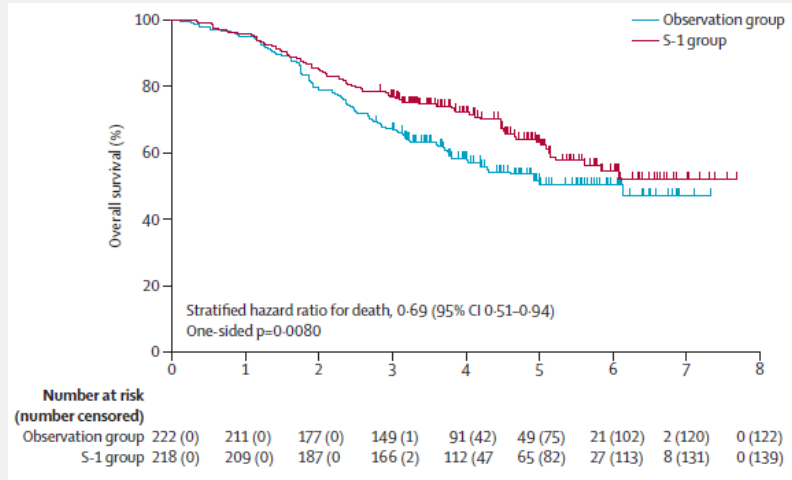
JCOG研究に関わる研究結果やイベント情報など最新情報を発信しますので、ぜひフォローしてくださいね！

Twitter ユーザーネーム: @JCOG\_official URL: [https://twitter.com/JCOG\\_official/](https://twitter.com/JCOG_official/)

Facebook ページ URL: [https://www.facebook.com/JCOG\\_official](https://www.facebook.com/JCOG_official)

JCOGウェブサイトの[トップページ](#)のパナーからも関連ページへアクセスいただけます。

しかしここで気の迷いが生じます。一生に一度のことだから、ダメもとでNEJMに出そう。2022年が明けてからNEJM用に書き直して4月に投稿しました。案の定、rejectでしたが、4人のreviewerコメントが付いていたので、惜しかったのだと思います。またこのコメントのおかげで自身の中で問題点が整理され、かつ指導的な内容が多く、より良い形でLancetに書き換えることができ、結果的にNEJMに投稿してよかったと思います。



7月にLancetに投稿し、1か月後に膨大な量のreviewerコメントと共にrevise(指示通りに書き直したら受理しますということ)で返ってきました。しかも10日以内に書き直して返信しろというのです！！ここが最後の山場でした。予定していた夏休みが飛びました。統計家のコメントが、最も細かく鋭くかつ執念深かったのですが、統計部門の野村尚吾先生に適切かつ迅速に対応して頂き、何とか乗り切ることが出来ました。論文作成を通してご協力頂き大変感謝申し上げます。2回目のrevise後、10月11日にacceptのメールを受け取りました。さらにproofのやり取りがあるのですが、結構大幅な書き換えを要求されたり、本当にacceptなのかと少し不安な中途半端な心境でした。2023年1月22日にpublishされた論文実物を見て初めて実感が湧きました。

臨床試験はまさに山あり谷ありです。自身のモチベーションを維持してゆくことが大切です。当初は私もまだ若手であり、このような素晴らしいゴールに到達するとは思っていませんでした。目の前の与えられた仕事を一つ一つこなしていくうちにゴールにたどりつくことが出来ました。またJCOGというプラットフォームは確実に信頼できる組織であると、改めて実感することが出来ました。ぜひ若手の研究者の先生方には新しい研究にチャレンジして頂ければと思います。

最後に、本試験に参加頂いた患者さん、そのご家族、参加施設の研究者の皆様、JCOGデータセンターの皆様にご感謝申し上げます。

研究代表者 小西 大  
研究事務局 池田 公史、仲地 耕平(文責)

## 今月のピックアップ JCOG2203 胃がん/食道がんグループ 新規試験

胃がんグループ/食道がんグループの新規試験JCOG2203「食道胃接合部腺癌に対するDOS or FLOTを用いた術前化学療法のランダム化第II/III相試験(NEO-JPEG)」のプロトコルが承認され、間もなく患者登録が開始される予定です。

本試験立案、プロトコル作成にあたり胃がんおよび食道がんグループの皆様、JCOGデータセンター/運営事務局の皆様、プロトコル審査委員の皆様より温かいご支援・ご指導を賜りましたこと、この場を借りて御礼申し上げます。

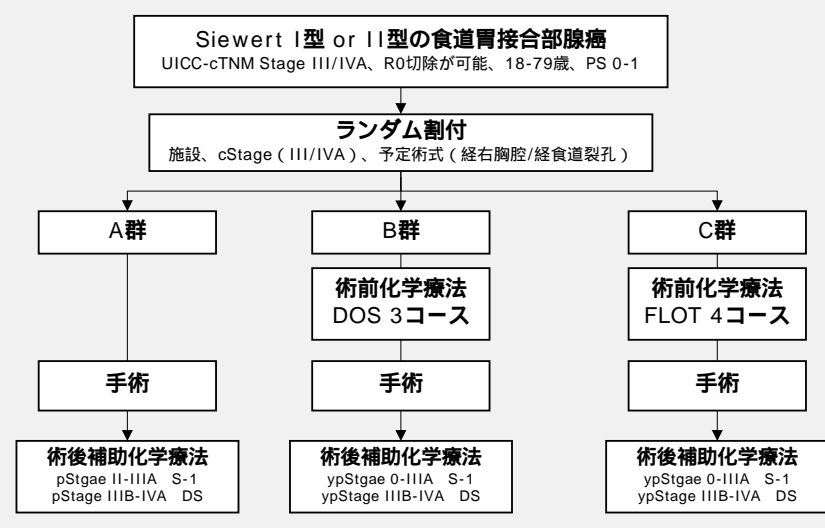
食道胃接合部腺癌は予後不良の稀な疾患ですが、近年、本邦のみならず欧米でも増加傾向であり世界中で注目されています。しかし、今まで食道胃接合部腺癌は胃癌または食道癌の一部として治療開発が行われてきたことから、標準治療が確立されていませんでした。それに対して、日本胃癌学会と日本食道学会が合同で食道胃接合部癌のリンパ節転移割合を調べた前向き研究を実施し、最適なリンパ節郭清範囲や手術アプローチ法が示されました。本試験はそれに続いて行われ、食道胃接合部腺癌の周術期治療の開発を目的としています。本試験で術前治療に採用したDOS(ドセタキセル+オキサリプラチン+S-1)療法は主にアジアにおいて、FLOT(5-FU+レボホリナートカルシウム+オキサリプラチン+ドセタキセル)療法は主に欧州において、胃癌の周術期化学療法レジメンとして注目されています。しかし、いずれのレジメンが本邦における食道胃接合部腺癌の術前化学療法として適しているかは明らかではありません。

そこで第II相部分でDOS療法とFLOT療法をランダム化比較することでより有望な術前化学療法レジメンを選択し、第III相部分で手術+術後補助化学療法(標準治療)に対して、第II相部分で選択されたレジメンによる術前化学療法+手術+術後補助化学療法(試験治療)の優越性を検証します。Primary endpointは、第II相部分は「組織学的奏効割合」、第III相部分は「全生存期間」としています。

本試験のように稀少癌である食道胃接合部腺癌のみを対象にした第III相試験は世界でもほとんど実施されておらず、多くのハイボリュームセンターが所属するJCOGで、しかも胃がんグループと食道がんグループのインターグループでしか実現できないと考えています。本試験によって、食道胃接合部腺癌の標準治療が確立されれば、予後不良の食道胃接合部腺癌の治療成績の向上が期待されるとともに、近年注目されている免疫治療や分子標的療法の併用などさらなる周術期治療の開発につながると思われます。

また、本試験は全ゲノム解析計画にも参加予定で、難治性稀少癌である食道胃接合部腺癌の個別化治療や創薬の推進にもつながると期待されており、本邦のみならず世界的にも重要な試験になると考えております。胃がんグループと食道がんグループが一丸となって取り組んで参りますので、ご支援、ご指導の程よろしくお願い申し上げます。

研究代表者(胃) 黒川 幸典  
研究代表者(食道) 竹内 裕也  
研究事務局(胃) 柳本 喜智  
研究事務局(食道) 坊岡 英祐  
研究事務局(胃) 今関 洋  
研究事務局(食道) 對馬 隆浩



## 担当医別月間登録数



- 肺がん内科グループ(月間登録数:2)  
城暁大 先生 / 九州大学病院  
新井良 先生 / 獨協医科大学病院  
守田亮 先生 / 仙台秋田厚生医療センター
  - 肺がん外科グループ(月間登録数:5)  
渡辺俊一 先生 / 国立がん研究センター中央病院
  - 胃がんグループ(月間登録数:4)  
大森健 先生 / 大阪国際がんセンター
  - 食道がんグループ(月間登録数:3)  
小柳和夫 先生 / 東海大学医学部
  - リンパ腫グループ(月間登録数:2)  
中村信彦 先生 / 岐阜大学医学部  
高橋寛行 先生 / 神奈川県立がんセンター  
水谷信介 先生 / 京都府立医科大学  
鈴木康裕 先生 / 国立病院機構名古屋医療センター
  - 大腸がんグループ(月間登録数:4)  
山内慎一 先生 / 東京医科歯科大学
  - 脳腫瘍グループ(月間登録数:3)  
木下学 先生 / 旭川医科大学
  - 肝胆膵グループ(月間登録数:6)  
大場彬博 先生 / 国立がん研究センター中央病院
  - 消化器内視鏡グループ(月間登録数:2)  
坂田侑平 先生 / 大阪市立総合医療センター
  - 頭頸部がんグループ(月間登録数:2)  
門田伸也 先生 / 国立病院機構四国がんセンター  
有泉陽介 先生 / 東京医科歯科大学  
中村宏舞 先生 / 愛知医科大学病院
  - 皮膚腫瘍グループ(月間登録数:2)  
前田拓 先生 / 北海道大学病院
- (担当医別最多登録数が1例のグループは割愛しています)

## グループごと月間登録数



登録数月次レポート

<https://secure.jcog.jp/DC/DOC/member/report/index.html>

グループ	12月	1月	2月	合計
大腸がん	82	101	89	272
肺がん外科	40	45	56	141
肝胆膵	36	35	52	123
胃がん	24	49	36	109
肺がん内科	21	26	24	71
乳がん	30	18	22	70
食道がん	11	19	15	45
リンパ腫	11	9	21	41
消化器内視鏡	15	7	6	28
放射線治療	12	10	6	28
頭頸部がん	5	7	11	23
脳腫瘍	9	6	5	20
皮膚腫瘍	6	6	5	17
骨軟部腫瘍	2	9	3	14
泌尿器科腫瘍	1	0	2	3
婦人科腫瘍	0	0	0	0
合計	305	347	353	1005

## FAQページをご利用ください

異動の多い時期になりました**研究者交代時のチェックリスト**をご活用ください

異動などに伴い研究者情報の変更手続きが必要になります。

施設研究責任者、施設コーディネーター、施設放射線治療責任者が交替する際には、**業務引き継ぎの徹底**をお願いします。

### 研究者情報変更

**研究者交代時のチェックリスト**をご確認ください。

JCOG研究の実施手続きについて、JCOG参加施設の皆さまからいただくご質問が多い事項をJCOGウェブサイトの

**FAQページ**に掲載しています。

### 各種登録情報の変更について

[試験開始準備編](#)

[試験開始～終了編](#)

[臨床研究法・CRB手続き](#)

